



TITLE:

# 相互作用構造は異なる毒性進化を促進するか? (新しい生物数学の研究交流プロジェクト)

AUTHOR(S):

井磧, 直行; 岩見, 真吾; 本間, 淳; 関口, 卓也

---

CITATION:

井磧, 直行 ...[et al]. 相互作用構造は異なる毒性進化を促進するか? (新しい生物数学の研究交流プロジェクト). 数理解析研究所講究録 2008, 1598: 44-53

ISSUE DATE:

2008-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/81767>

RIGHT:

## 相互作用構造は異なる毒性進化を促進するか？

Can interactive structure of epidemics derive different evolution of virulence?

井磧直行<sup>\*1</sup>、岩見真吾<sup>\*2</sup>、本間淳<sup>\*3</sup>、関口卓也<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup>九州大学 理学府生物科学専攻、<sup>\*2</sup>静岡大学 創造科学技術大学大学院、<sup>\*3</sup>京都大学大学院 農学研究科、<sup>\*4</sup>東京工業大学大学院 社会理工学研究科

Naoyuki Iseki<sup>\*1</sup>、Shingo Iwami<sup>\*2</sup>、Atsushi Honma<sup>\*3</sup>、Takuya Sekiguchi<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup>Department of biology, Graduate School of Kyushu University,

<sup>\*2</sup>Graduate School of Science and Technology, Shizuoka University,

<sup>\*3</sup> Faculty of Agriculture, Graduate School of Kyoto University,

<sup>\*4</sup>Graduate School of Decision Science and Technology, Tokyo Institute of Technology

<sup>\*1</sup> [niseki@bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp](mailto:niseki@bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp)

**Abstract :** In this report, we analyze effect of epidemic structure on virulence evolution of pathogen. In general, virulence of vector-borne and water-borne disease can evolve more high virulence. In contrast, pathogen of direct contact disease (e.g. sexually transmitted disease) evolves less virulent. We investigate whether interaction of host and pathogen itself also affects evolution of virulence. We construct and analyze three models: 1) vector disease model; 2) age-structured epidemic model; and 3) n-cyclic chain transmission model. We show that epidemic structure of above three models didn't affect on virulence dynamics of pathogen.

## 1 Introduction

“病原体の毒性進化”は、古くから研究されているトピックだ。例えば、オーストラリアのウサギの集団に感染するミクソーマウイルスの毒性の進化は、豊富なデータと実

験的な検証に基づいて解析されている例の一つである(R. M. Anderson & R. M. May (1991) Oxford University Press). Anderson & May は、毒性の進化は基本再生産数 (P. van den Driessche & J. Watmough (2002) Math. Bios., 180, 29–48) が大きくなる方向へ進むと主張した。ウイルスの伝播率と毒性にどのような関係もない時、彼らの観点によると毒性は弱毒化していくことが示されている。しかし、オーストラリアのミクソーマウイルスは、宿主との相互作用の結果、中程度の毒性種に進化した可能性があると考えられている。これは、例えばウイルスの伝播率と毒性にホーリング2型の関係があると仮定すれば、中程度の毒性が選択されることを示すことができる (M. A. Nowak (2006) Harvard University Press). さらに、病原体が無毒化(サル免疫不全ウイルスは自然宿主に対して致死的な疾患を引き起こさない)、強毒化(マラリアは未だに宿主に対して高い死亡率を示す) の方向に進化していった例もいくつか実験的、理論的に研究されている。また、毒性の進化には、伝播率と毒性の関係の他に、重複感染(M. A. Nowak & R. M. May (1994) Proc. R. Soc. Lond. B, 255, 81–89)、共感染(R. M. May & M. A. Nowak (1995) Proc. R. Soc. Lond. B, 261, 209–215)、空間構造(M. Boots, P. J. Hudson & A. Sasaki (2004) Science, 303, 842–844) などの影響が大きく関係していることを示唆する興味深い研究もいくつかある。

本研究報告では、このような伝染病伝播ダイナミックスを記述する相互作用構造が、毒性と伝播率という従来の視点同様、病原体の毒性進化に影響するのではないかとする仮定のもと、以下の2つのモデルについて解析を行った。1つは、マラリアなどに代表される、媒介生物を介して感染する媒介生物感染症のモデルに関して、古典的なR. Rossのマラリア伝播モデルを用いて1宿主–1媒介者のケースの解析を行った。もう1つは、性感染症のような、ある年齢・ステージ構造を考慮したモデルである。このモデルはHIVのように感染力をもたず、また感染も受けない幼年のステージと、感染力をもち、また感染を受ける成年のステージからなる。マラリアとHIVでは致死に至るまでの時間が大きく異なるが、本研究報告ではこのような宿主の致死率(毒性)の違いを、相互作用構造の違いから説明することを目指した。

さらに性感染症モデルをより一般化し、相互作用構造と毒性進化の関係性について解析を行った。年齢構造をもつ性感染症モデルに関しては1–nの感染力をもたないステージと1つの感染力をもつステージからなる構造を考え、“n-cyclic chain transition model”と名付けた。

## 2 Vector disease model

Vector disease (VD) model は1種類のベクターと1種類のホストからなる相互作用構造をもつ(図1). 病原体に感染したベクターは未感染ホストを感染させ, 感染したホストによって未感染ベクターは感染を受ける. 個体群動態は

$$S_1' = b_1 - \mu_1 S_1 - \beta_2 S_1 I_2,$$

$$I_1' = \beta_2 S_1 I_2 - (\mu_1 + \alpha_1) I_1,$$

$$S_2' = b_2 - \mu_2 S_2 - \beta_1 S_2 I_1,$$

$$I_2' = \beta_1 S_2 I_1 - (\mu_2 + \alpha_2) I_2,$$

のようになる. ここで  $S, I$  はそれぞれ未感染個体と感染個体の密度を表し,  $b, \mu, \alpha$  はそれぞれ出生率, 病気によらない死亡率, 病気による死亡率を表す. また  $\beta$  は感染率を表す. 1と2の添字はそれぞれベクターとホストを示している.

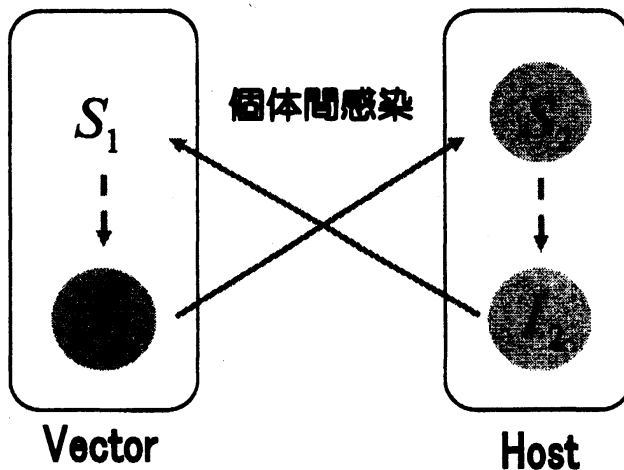


図1 VD モデルの相互作用構造.

van den Driessche & J. Watmough (2002)によると, このような媒介感染症の基本再生産数は1感染ベクターが生産する感染ホストの数と1感染ホストが生産する感染ベクターの数の相乗平均で表される. そのため基本再生産数 $R_0$ は,

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta_1 \beta_2 b_1 b_2}{(\mu_1 + \alpha_1)(\mu_2 + \alpha_2)\mu_1 \mu_2}} \quad (1)$$

となる. この基本再生産数  $R_0$  は個体群動態式のヤコビ行列の固有値を求めることで求る.

ここで, 感染力  $\beta$  と毒性  $\alpha$  の間に次の3種類の関係がある場合を考える.

$$\beta_i = k\alpha \quad (i)$$

$$\beta_{ii} = k\alpha / (h + \alpha) \quad (ii)$$

$$\beta_{iii} = k / (h + \alpha) \quad (iii)$$

(i),(ii),(iii)は SIR モデルで一般的に用いられている関係式で, それぞれ, 毒性の増加に応じて感染力は比例的に増加する(i), 一定値に近づく(ii), 減少していく(iii)場合に相当する. SI モデルの基本再生産数を A-C の関係式を用いて求めると図2のようになる. すなわち, (i)では基本再生産数は毒性  $\alpha$  が大きいほど大きく, (ii)では, 毒性  $\alpha$  が中間の値  $\alpha^* = \sqrt{\mu h}$  において最大値をもち, (iii)では, 毒性 0 において最大となる.

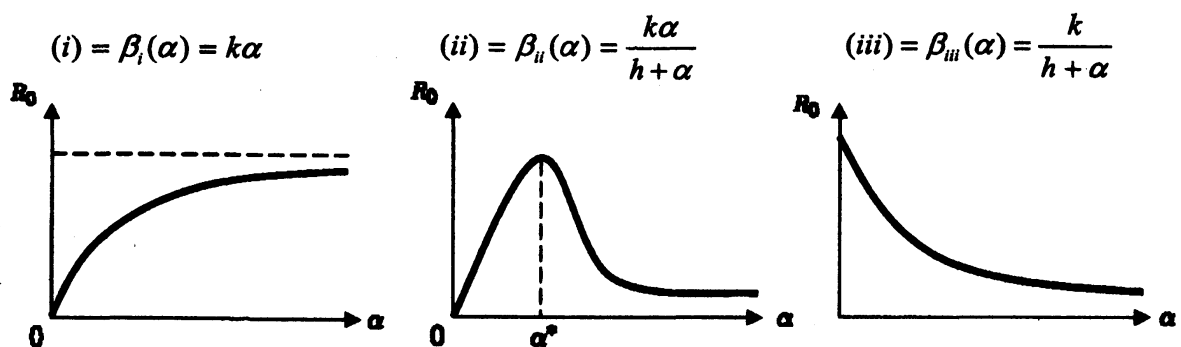


図2 感染力  $\beta$  と病原体の毒性  $\alpha$  の関係.

従来のSIモデルと比較するために  $\beta_1$  と  $\beta_2$  のタイプはともに同じタイプである場合を

考える。このとき  $k_1, k_2, h_1, h_2, \mu_1, \mu_2$  が同じなら, VD model の基本再生産数  $R_0$  は, SI モデルの基本再生産数と同じになることがわかる。パラメータが異なる場合でも、分母は毒性  $\alpha$  に対して単調に減少するため定性的には基本再生産数の形は変わらない。この結果から, VD model においては, 相互作用構造の形は基本再生産数に影響を与えないことがわかった。

### 3 Age-structured epidemic model

Age-structured epidemic (ASE) model は性感染症のような, ホストの生活史が感染力を持つ成年ステージと感染力を持たない幼年ステージからなる。感染は成年間同士でのみ起こり、垂直感染によって新しい幼年期個体が生産される場合を考えている (図3)。

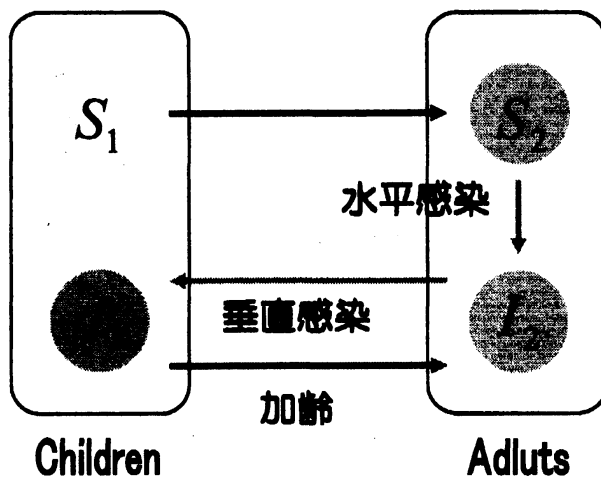


図3 ASE モデルの相互作用構造。

個体群動態は,

$$S_1' = b + cS_2 - (\mu + \gamma)S_1,$$

$$S_2' = \gamma S_1 - \mu S_2 - \beta S_2 I_2,$$

$$I_1' = pcI_2 - (\mu + \gamma + \alpha)I_1,$$

$$I_2' = \gamma I_1 - (\mu + \alpha)I_2 + \beta S_2 I_2,$$

となる。ここで  $S, I$  は未感染個体と感染個体の密度を表し、添字の1と2は幼年個体と成年個体を表している。 $\mu$ と $\alpha$ はそれぞれ感染と関係のない死亡率、感染による死亡率、 $\gamma$ は単位時間あたりに成人する割合、 $\beta$ は感染力を表す。また  $b$  は未感染幼年個体の一定の出生率、 $c$ と $p$ はそれぞれ、感染幼年個体の出生率と垂直感染率を表す。

ASE modelの基本再生産数は、単位時間あたりの感染率 $\beta$ に成年ステージの平均滞在時間 $\bar{T}$ と未感染個体個体数をかけることにより求まる。ASE modelでは、垂直感染によって生じた子孫が成人ステージにおいて再度感染者となる循環構造をもつことが大きな特徴となっている(図3)。未感染個体数は $S_1' = S_2' = 0$ ,  $I_1 = I_2 = 0$  より、

$$\frac{\gamma b}{\mu + \gamma} \bigg/ \left( \mu - \frac{\gamma c}{\mu + \gamma} \right).$$

平均滞在時間 $\bar{T}$ は、 $I_2 \rightarrow I_1$ クラスへ推移する確率を $h_1$ 、 $I_1 \rightarrow I_2$ クラスへ推移する確率を $h_2$ 、一回の通過での $I_2$ クラス滞在時間を $\tau$ とおくと、

$$h_1 = \frac{\gamma}{\mu + \alpha + \gamma},$$

$$h_2 = \frac{pc}{\mu + \alpha},$$

$$\tau = \frac{1}{\mu + \alpha},$$

よって、

$$\bar{T} = \tau(1 + h_1 h_2 + h_1^2 h_2^2 + \dots) = \frac{1}{\mu + \alpha - \frac{\gamma pc}{\mu + \alpha + \gamma}}$$

となり、基本再生産数は

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \alpha - \frac{\gamma c}{\mu + \alpha + \gamma}} \frac{\frac{\gamma b}{\mu + \gamma}}{\mu - \frac{\gamma c}{\mu + \gamma}}.$$

平均滞在時間  $\bar{T}$  は, SI モデルの場合と同様, 毒性  $\alpha$  に関して単調減少となり, 未感染個体数も毒性の影響を受けないことがわかる ( $d\bar{T}/d\alpha < 0$ ). その結果, 基本再生産数の関数形はかわらず, ASE model の相互作用構造も毒性進化の方向に影響を及ぼさないことがわかった.

#### 4 n-cyclic chain transition model

これまで2つのモデルに関しては, 相互作用構造が毒性の進化に影響を与えないという結果が得られた. そのため, さらにモデルの構造をを一般化し, モデルの構造と毒性の進化の関係を調べた.

n-cyclic chain transition (NCCT) model は, ASE model をより一般化し,  $n-1$  の感染力をもたないステージと1つの感染力を持つステージからなる. 感染した個体は  $1 \sim n-1$  のステージを過ごし, 第  $n$  ステージにおいて未感染個体を感染させるとともに再度ステージ 1 に戻る(もしくは生産する)という循環構造を有する(図4).

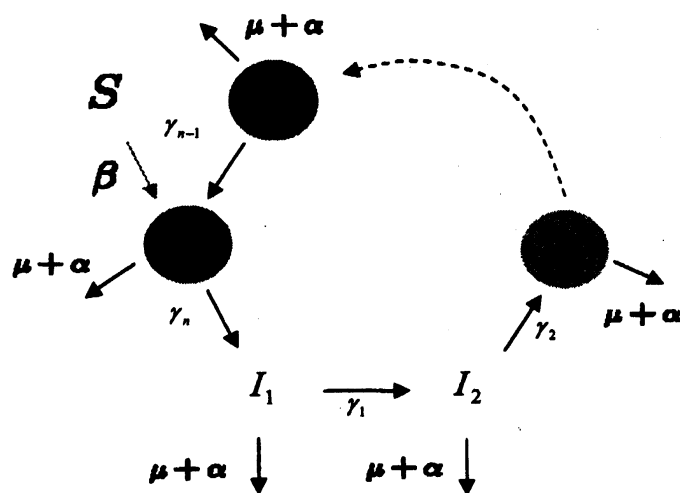


図4 NCCT モデルの相互作用構造.



個体群動態は

$$\begin{aligned}
 I_1' &= \gamma_n I_n - (\mu + \alpha + \gamma_1) I_1, \\
 &\vdots \\
 I_{n-1}' &= \gamma_{n-2} I_{n-2} - (\mu + \alpha + \gamma_{n-1}) I_{n-1}, \\
 I_n' &= \gamma_{n-1} I_{n-1} - (\mu + \alpha + \gamma_n) I_n + \beta S I_1, \\
 S' &= b - \mu S - \beta S I_1,
 \end{aligned}$$

となる. ここで  $S$  と  $I_i$  は未感染個体の密度と, ステージ  $i$  にある感染個体の密度,  $b, \mu, \alpha, \beta$  はそれぞれ未感染個体の増加率, 病気によらない死亡率, 病気による死亡率, 感染率を表す. また  $\gamma_i$  はステージ  $i-1$  から  $i$  への推移速度を表している. ASE model と同様に基本再生産数は, 感染率, 平均  $I_i$  クラス滞在時間, 未感染個体数の積で表される. 未感染個体数は毒性によらない. これを  $S_0$  とおく.  $I_j \rightarrow I_{j+1}$  クラスへ推移する割合を  $h_j$ , 一回の通過での平均  $I_n$  クラス滞在時間を  $\tau$  とおくと,

$$\begin{aligned}
 h_j &= \frac{\gamma_j}{\mu + \alpha + \gamma_j}, \\
 \tau &= \frac{1}{\mu + \alpha + \gamma_n},
 \end{aligned}$$

より, 平均滞在時間  $\bar{T}$  は,

$$\begin{aligned}
 \bar{T} &= \tau (1 + h_1 h_2 \cdots h_n + h_1^2 h_2^2 \cdots h_n^2 + \dots) \\
 &= \tau \times \frac{1}{1 - h_1 h_2 \cdots h_n} \\
 &= \frac{1}{(\mu + \alpha + \gamma_n) - \gamma_n h_1 \cdots h_{n-1}}
 \end{aligned}$$

よって基本再生産数  $R_0$  は,

$$R_0 = \frac{\beta}{(\mu + \alpha + \gamma_n) - \gamma_n h_1 \cdots h_{n-1}} \times S_0.$$

導かれた基本再生産数をみると, ASE model を一般化した NCCT model においても, 平均滞在時間  $T$  は, SI model の場合と同じように毒性  $\alpha$  に関して単調に減少していくことがわかる.

$$\left( \frac{dT}{d\alpha} = - \frac{(\alpha + A_1)^2 \cdots (\alpha + A_{n-1})^2 + (n-2)((\alpha + A_1) + \cdots + (\alpha + A_{n-1}))}{\{(\alpha + A_1) \cdots (\alpha + A_n) - \gamma_n\}^2} < 0 \right).$$

その結果, SI モデルに例構造を導入したとしても, 感染力のないステージ  $n-1$  の数に関わらず SI モデルと異なる病原体の毒性進化を促すことはないということがわかった.

## 5 Conclusion

本研究報告では、伝染病における宿主と病原体の相互作用構造が病原体の毒性の進化にどのような影響を与えるのかについて調べた。一般的に、病原体の毒性は、媒介生物感染症や水媒介感染症のようなより分散力のある病気では強毒に、性感染症のような分散力の低い感染症では弱毒に進化することが予測されている (Ewald PW 1991, Boots and Sasaki 1998)。今回私たちは、このような毒性の進化構造が病気の相互作用構造自体によっても影響されるのではないかと考え研究を行ったが、結果は「影響を与えない」というものだった。最初に述べたVDモデルの解析では、病原体の感染によるベクターの死亡率の増加はホストと変わらないものと仮定した。しかし現実的には、 $\alpha_2$  は十分小さいと考えらる。その場合、基本再生産数を最大にする毒性  $\alpha$  は、そうでない場合に比べて大きくなることがわかる。このことは、媒介生物感染症の毒性が高い理由を相互作用構造から説明する 1 つの理由になりえるかもしれないが、私たちが目指した毒性の関数としての基本再生産数が定性的に変化する結果にまではいたらなかった。

ASE モデルでは、垂直感染と例構造のある感染症モデルをモデル化し、解析をおこなった。このモデルは HIV のような性感染症を想定したモデルである。マラリアのような媒介生物感染症とは対照的に HIV は長時間の潜伏期間を持ち宿主を長生きさ

せまず。言い換えると低い毒性をもっているといえます。垂直感染の循環構造があるとき、平均滞在時間の毒性の増加に対する減少率は、そうでない場合よりも大きくなる。その結果、感染力と毒性の関係が(ii型)であるとき、基本再生産数を最大にする毒性 $\alpha$ は少し低くなる。すなわち、定量的には相互作用構造は毒性の進化に影響を及ぼしたといえる。しかし、定性的には基本再生産数の形は変わらず、結論としては、ASEモデルの構造は毒精進化には影響を及ぼさないという結果だった。またこれらの結果を受けて、ASEモデルをより一般化したNCCTモデルを構築し、解析を行った。その結果、NCCTモデルにおいても循環ステージの数 $n$ にかかわらず、相互作用構造は毒性の進化には影響を及ぼさないということを数学的に証明することに成功した。

宿主と病原体の相互作用構造は、本研究報告でモデル化したもの以外にもさまざまなものが存在する。例えば、複数病原体モデル、免疫交差モデルなど(Kamo and Sasaki 2002)。今後時間と機会があれば更なる解析をおこなっていききたい。

## Reference

- Anderson RM and May RM (1991) Oxford University Press.  
 Boots M, Hudson PJ and Sasaki A (2004) Science 303: 842-844.  
 Boots M and Sasaki A (1998) Proc R soc Lond B 266: 1933-1938.  
 van den Driessche P and Watmough j (2002) Math Bios 180: 29-48.  
 Ewald PW (1991) Human Nature 2: 1-30.  
 Kamo M and Sasaki A (2002) Physica D 165: 228-241  
 May RM and Nowak MA (1995) Proc R Soc Lond B 261: 209-215.  
 Nowak MA (2006) Harvard University Press.  
 Nowak MA and May RM (1994) Proc R Soc Lond B 255: 81-89.